

Gen pro *FTO* a jeho role v genetické determinaci obezity

D. Dlouhá, J. A. Hubáček

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM Praha, vedoucí pracoviště prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA

Souhrn: Obezita je rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, diabetes mellitus 2. typu či některých nádorových onemocnění a značná část obézních lidí umírá v důsledku onemocnění způsobených komplikacemi z nadváhy. V různých populacích je obézních více než 15 % jedinců. Vznik nadváhy je ovlivněn celou řadou vnějších faktorů (především nadměrným energetickým příjmem a nedostatkem fyzické aktivity). Index tělesné hmotnosti (Body Mass Index – BMI) je ovlivněn také genetickými faktory, odhady o míře dědičnosti obezity se dle typu studie pohybují od 30 do 70 %. Nově rozpoznaným genetickým rizikovým faktorem determinujícím tělesnou hmotnost je gen pro *FTO* (fat mass and obesity associated protein). Varianty v 1. (a v některých populacích i ve 3.) intronu tohoto genu jsou spojeny s hodnotami BMI a přítomnost jedné rizikové alely je spojena s nárůstem tělesné hmotnosti o asi 1,5–2 kg. Studie sledující možnou kauzalitu (vliv na energetický příjem, bazální metabolismus, fyzickou aktivitu) nepřinesly konzistentní výsledky. Varianty v 1. intronu jsou spojeny i s vyšším rizikem vzniku diabetes mellitus 2. typu, syndromem polycystických ovarií, s kardiovaskulárním onemocněním a zdá se, že hraje roli i v determinaci určitých druhů nádorových onemocnění a jsou spojeny s vyšší úmrtností. Přesný mechanismus účinku *FTO* na determinaci BMI dosud znám není, nicméně *FTO* vykazuje DNA demetylázovou aktivitu a funguje jako transkripční koaktivátor, lze tedy očekávat určitou roli regulační.

Klíčová slova: *FTO* – obezita – BMI – polymorfismus

FTO gene and his role in genetic determination of obesity

Summary: Obesity is a risk factor for development of cardiovascular disease, type 2 diabetes and some cancers. Substantial proportions of obese people die from diseases caused by complications of overweight. The incidence of obesity in different populations exceeds 15%. The emergence of obesity is influenced by external factors (especially excessive energy intake and reduced physical activity). Body Mass Index (BMI) is also influenced by genetic factors, estimates of the degree of inheritance of obesity, according to the type of study range from 30 to 70%. Newly detected genetic risk factor for body weight is the *FTO* gene (“fat mass and obesity associated”). Variants in the first (and in some populations also in the third) intron of this gene are associated with BMI values and the presence of one risk allele is associated with an increase of body weight by about 1.5–2 kg. Studies on the possible causality (impact on energy intake, basal metabolism, physical activity) did not show consistent results. Variants in the first intron are also associated with higher risk of type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome, and cardiovascular disease and seem to play a role in the determination of certain types of cancer and are associated with higher mortality. The exact mechanism of the effect of *FTO* on BMI determination is not yet known, however, the *FTO* exhibit a DNA demethylase activity and its role is designed as a transcription coactivator.

Key words: *FTO* – obesity – BMI – polymorphism

Úvod

Obezita provází lidstvo po celou dobu jeho existence. V posledních desetiletích se z ní však stala epidemie postihující miliony jedinců po celém světě. Podle údajů International Obesity Task Force z roku 2000 dosahuje prevalence nadváhy v některých evropských zemích až 40 %. Pod pojmem obezita se rozumí nadměrné nahromadění tělesného tuku v poměru k tělesným proporcím. U mužů je udávána hranice > 25 % a u žen > 30 %. Obezita je definována pomocí indexu tělesné hmotnosti [Body Mass Index (BMI) = hmotnost (kg)/výška (m²)]. Hodnoty BMI 25–29,9 značí nadváhu, 30–34,9 obezitu I. stupně, 35–39,9

obezitu 2. stupně a hodnoty > 40 obezitu 3. stupně [1].

Obezita představuje velký problém pro zdravotní systém v moderní společnosti po celém světě a je odpovědná za asi 5 % přímých nákladů ve zdravotnictví. Nemocnost obézních je až dvojnásobná. Obezita významně zvyšuje celkovou morbiditu a mortalitu, zejména na kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus 2. typu, ale i na nádorová onemocnění (karcinom tlustého střeva, prsu, prostaty, dělohy, jícnu). V posledních letech byly zjištěny i přímé vztahy mezi obezitou a duševními poruchami, zejména depresí a úzkostí [2].

Je však třeba zmínit i hypotézu tzv. „reverzní epidemiologie“. Ta nazna-

čuje, že zvýšený BMI je u starších lidí a u pacientů s některým chronickým onemocněním (chronické srdeční selhání, ischemická kardiomyopatie, chronické onemocnění ledvin, chronické obstrukční plicní onemocnění, revmatoidní artritida, nádorová onemocnění) spojen s lepší prognózou a delším přežíváním [3,4].

Obezita je výsledkem kombinace genetických, biochemických, psychologických a sociálních faktorů. Nezbytným předpokladem nárůstu BMI je pozitivní energetická bilance na podkladě především vyššího kalorického příjmu v porovnání s kalorickým výdejem. V současné době jsou diskutovány další faktory. Nárůst hmot-

nosti je např. nejčastějším vedlejším účinkem u celé řady léčiv, jejichž preskripce v posledních desetiletích strmě narůstá. Svoji roli může hrát i nedostatek spánku či zvýšený teplotní komfort domácností [5].

Genetika obezity

Genetické faktory určují tělesnou hmotnost přibližně z 30–70 % a široké rozpětí odhadů je výsledkem odlišných typů studií. Nejvyšší dědičnost je výsledkem studií dvojčat, nejnižší pak obvykle vychází z populačních průřezových studií [6].

Korelační koeficient BMI dětí a jejich biologických rodičů nebo sourozenců je okolo 0,3. Mnohem vyšší korelace BMI (až 0,8) byla zjištěna u jednovaječných dvojčat bez ohledu na jejich věk. Další studie na jednovaječných dvojčatech, vychovávaných odděleně, ukázaly, že změny BMI jsou ze 2/3 podmíněny genetickými faktory a rozdíl v BMI u nich nebyly zásadně ovlivněny zevním prostředím. Význam vlivu genetických faktorů na BMI potvrzují i studie u adoptovaných dětí. BMI adoptovaných dětí koreluje více s BMI biologických rodičů než s BMI adoptivních rodičů [2].

Obezita má primárně polygenní charakter, tzn. že se na jejím vzniku podílí mnoho variant v (odhadem) několika desítkách genů. Ty jsou někdy popisovány jako geny **obezigenní**, tj. ty, které ke vzniku obezity přispívají, a geny **leptogenní**, tj. ty, které rozvoji obezity brání [7].

Monogenní formy obezity (způsobené jedinou mutací v jediném genu) jsou klinicky velice zajímavé, ale v populaci se vyskytují velice zřídka, a nemají proto v epidemiologii obezity, kdy v naší populaci má více než polovina obyvatelstva BMI přes 25 kg/m², žádný velký význam. Mohou však pomoci nalézt a identifikovat geny, které hrají ve vzniku a vývoji obezity důležitou roli [2,7].

Dle frekvence lze genetické faktory rozdělit do 2 skupin. První skupinu tvoří vzácné mutace genů (dle definice

s výskytem pod 1 %), které významně podporují vznik obezity (syndromy, kde je mutace kauzální příčinou). Ačkoli je známo okolo 40 mendelovsky děděných syndromů odpovědných za lidskou obezitu, hrají díky své minimální frekvenci výskytu v populačním měřítku minoritní roli. Druhou skupinu tvoří běžné varianty genů, polymorfizmy, které tvoří základ pro rozvoj obezity [1].

Primárně se pro studium genetické predispozice k obezitě využívaly tzv. **kandidátní geny**, tj. geny se známou funkcí, která zapadá do fyziologických představ o vzniku obezity. V posledních letech se objevily, především díky extrémnímu rozvoji metodologických možností, nové cesty detekce genetických variant spojených (nejen) s obezitou.

Celogenomové screeniny („genome wide association study“ – GWAs) jsou jednou z možností, jak detekovat nové, dosud neznámé asociace fenotypu s DNA variantami bez informací o kauzalitě. V GWAs studiích jsou zkoumány statisíce až miliony jednonukleotidových polymorfizmů („single nucleotide polymorphisms“ – SNPs), víceméně rovnoměrně rozložených podle celého genomu. GWAs hledá asociace mezi jednou či více variantami a fenotypem. Výsledky se obvykle replikují na řadě populací a na řádově tisících jedinců. Často se stává, že kandidátní varianta je lokalizována v genu/oblasti s neznámou funkcí nebo v genu, jehož dosud známé funkce nejsou spojeny s patofyziologií sledovaného onemocnění [8].

V souvislosti s lidskou obezitou bylo již zmíněno více než 250 kandidátních genů či chromozomálních oblastí a jejich variant. Pozitivní asociace mezi genem a BMI, množstvím tuku nebo jiným fenotypem spojeným s obezitou byly pak nalezeny téměř u 60 kandidátních genů [9]. GWAs studie odhalily potenciální role celé řady nových genů v determinaci BMI. Příkladem mohou být geny pro *INSIG2* (insulin-induced gene 2), *MC4R* (melanocortin-4 receptor gene) nebo dosud nejsilnější ge-

netický determinant hodnot BMI, gen pro *FTO* (fat mass and obesity associated protein) [1,9].

Animální studie

Gen pro *FTO*

FTO (dříve také známý pod názvem *Fatso*) byl poprvé popsán [10] u myši jako jeden ze 6 genů uvnitř rozsáhlé delece na chromozomu 8, odpovědných za *Ft* (fused toes – „srůstání prstů“) fenotyp. Homozygotní myši s touto delecí umíraly během prenatálního vývoje, vykazovaly vážné malformace hlavy, vývojové defekty centrálního nervového systému, pravo-levou asymetrii, polydaktylii a růstovou retardaci. Heterozygotní myši vykazovaly syndaktylii předních končetin a zvětšení brzlíku. Změny hmotnosti u těchto myši však pozorovány nebyly [11] a gen na řadu let upadl v zapomnění.

Studie na hlodavcích prokázaly nejvyšší hladiny *Fto* mRNA v mozku a hypotalamu. Hypotalamus hraje klíčovou roli při regulaci energetické rovnováhy a genů odpovědných za funkci monogenní obezity. Exprese *Fto* je regulována stavem výživy (hladovění nebo přejídání) a vykazuje tkáňově specifické odlišnosti. Není však známo, zda jsou tyto rozdíly příčinou nebo důsledkem obezity [10,12–14]. U myši byly popsány dva modely *Fto* nedostatečnosti: *Fto*^{-/-} s nulovou mutací, s celkovou absencí exprese *Fto* proteinu, a druhý model s částečnou ztrátou exprese *Fto* proteinu, způsobenou bodovou mutací v sekvenci aminokyselin izoleucin → fenylalanin na pozici 367 (I367F). Tato substituce pravděpodobně negativně ovlivňuje funkci *Fto* tvorbou heterodimerů, což způsobuje změny v energetické rovnováze. U *Fto*^{-/-} je tělesná hmotnost regulována již od počátku života, u *Fto*^{I367F} až v dospělosti. *Fto*^{-/-} myši vykazovaly 30–40% redukci tělesné hmotnosti v porovnání s kontrolami, kdežto *Fto*^{I367F} vykazovaly pouze 10% pokles. U *Fto*^{-/-} myši se vyskytovaly růstové retardace a časná perinatální úmrtnost. Oba modely vy-

kazovaly během vysokotukové diety snížení tělesné hmotnosti a bílé tukové tkáně v porovnání s kontrolami. Existuje tedy předpoklad, že ztráta funkce *Fto* může působit proti vzniku obezity indukované stravou. V porovnání s myšími kontrolami neexistoval rozdíl v absolutním množství příjmu potravy, přesto byly *Fto*^{-/-} myši menší a lehčí, pokles tukové hmoty u *Fto* deficitních myší tedy není zprostředkován nižším energetickým příjmem. Pro oba modely je charakteristický také vyšší bazální metabolismus. Vyšší energetický výdej nesovisel s fyzickou aktivitou, ale byl ovlivněn zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému, který může podporovat lipolýzu a termogenezi tukové tkáně a svalů [15–17].

Humánní studie

Charakteristika lidského genu pro *FTO*

FTO („fat mass and obesity associated“) obsahuje 9 exonů o celkovém rozpětí více než 400 kb, je lokalizován na lidském chromozomu 16 v pozici 16q12.2. Protein kódovaný tímto genem se skládá z 505 aminokyselin (NCBI Reference Sequence: NP_001073901.1, OMIM ID 610966). Většina funkčně zajímavých polymorfizmů (cluster asi 40 SNPs) je lokalizována na 1. intronu genu, a to v oblasti s mezidruhově silně konzervovanou sekvencí [12]. *FTO* je exprimován ve všech lidských embryonálních a dospělých tkáních, nejvyšší hladina exprese byla zjištěna v mozku, hypotalamu a játrech [11].

Funkce *FTO* in vivo je v detailu neznámá [17], nicméně bylo zjištěno [18], že *FTO* sdílí sekvenční motivy s Fe²⁺ a 2-oxoglutarát-dependentními oxygenázami. Rekombinantní lidský a myší *FTO* katalyzuje demethylace 3-methylthyminu in vitro [19]. Dále bylo zjištěno, že *FTO* působí i jako transkripční koaktivátor [20].

Tyto *FTO* aktivity mohou regulovat expresi genů zapojených do energetického hospodaření, což může vést ke vzniku obezity.

Polymorfizmy v genu pro *FTO* a jejich role v determinaci BMI

Intron 1

V roce 2007 se objevily prakticky současně 3 práce [13,14,21] popisu-

Tab. 1. Vybrané studie sledující vztah variant v prvním intronu genu pro *FTO* k hodnotám BMI/parametrům obezity u bělošských populací.

Název studie/populace	Počet jedinců	Varianta	<i>FTO</i> efekt	Ref.
primární GWA studie/Evropané	38 759	rs9939609	spojitost s rozvojem obezity u dospělých i u dětí	[14]
primární GWA studie/Evropané	téměř 9 000	rs9930506	vliv na BMI v řadě populací	[21]
primární GWA studie/Evropané	2 900 obézních, 5 100 kontrol		spojitost s rozvojem obezity u dospělých a dětí	[13]
studie HAPIEE/česká populace	3 079 mužů 3 602 žen	rs17817449	signifikantní vliv na BMI u mužů i u žen	[51]
studie HAPIEE/Američané evropského původu	5 607	rs9939609	souvislost polymorfizmu s BMI	[82]
studie HAPIEE/Švédové	450 obézních, 512 kontrol	rs9939609	souvislost s obezitou u dívek, ale ne u chlapců	[23]
studie HAPIEE/Australané	3 353 dospělých mužů/dvojčat	rs9939609	potvrzen vztah <i>FTO</i> k hodnotám BMI	[83]
Post MONICA/česká populace	1 191 mužů 1 368 žen	rs17817449	signifikantní vliv na BMI u mužů, ale ne u žen	[22]
3PMFs studie/česká populace	908 žen	rs17817449	vliv na BMI u postmenopauzálních, ale ne u premenopauzálních žen	[22]
3PMFs studie/Lužičtí Srbové	948 dospělých	rs8050136	vliv na hodnoty BMI	[33]
MONICA/Francie	3 367 dospělých 561 dětí	rs9939609 rs9939609	potvrzen vztah <i>FTO</i> k hodnotám BMI a obvodu pasu a boků	[52] [25]
MONICA/Američané evropského původu	658 jedinců	rs9939609, rs17820875 rs860713	vztah k BMI nedetekován v dětství, patrný až v dospělosti	[84]
studie HELENA/různé evropské populace	752 adolescentů	rs9939609	vztah polymorfizmu k hodnotám BMI a ke zvýšenému obsahu tuku v těle	[85]
MONICA + KORA/německá populace	12 462 dospělých	rs9935401	potvrzen vztah <i>FTO</i> k hodnotám BMI	[77]
Dutch children cohort/ Nizozemsko	101 dětí	rs9939609	konzistentní vztah <i>FTO</i> k BMI krátkodobě narušen během pohlavního dospívání	[86]
The Whitehall II study/Velká Británie	2 981 mužů a 1 164 žen	rs1421085	vztah k BMI a obezitě potvrzen během téměř 20letého sledování u mužů, nikoli u žen	[87]
The Generation R Study/Nizozemsko	695 a 216 dětí	rs9939609	žádný vztah <i>FTO</i> k BMI či k tělesnému složení u 6měsíčních dětí	[88]

jící asociaci variant v genu pro *FTO* a BMI v několika nezávislých bělošských populacích. Primárně byly sledovány 3 varianty: rs9939609 (T/A), rs1421085 (C/T) a rs17817449 (G/T). Alely A (rs9939609), C (rs1421085) a G (rs17817449) byly silně spjatý s fenotypem obezity. Jak se později ukázalo [22], tyto varianty jsou v silné vazebné nerovnováze (přítomnost určitého nukleotidu v jedné pozici je téměř vždy vázána na přítomnost jiného nukleotidu v jiné pozici). U bělošských populací má alespoň 1 rizikovou alelu asi 60 % populace, okolo 20 % je nositelem 2 těchto alel. Vztah *FTO* k tělesné hmotnosti není z klinického hlediska nijak ohromující, ale u bělošských populací byl nalezen velice konzistentní vztah – přítomnost každé rizikové alely je spojena s přibližně 1,5–2,0 kg tělesné hmotnosti navíc [12–14,21].

Na evropských populacích bylo dosud provedeno několik desítek studií s různým designem a různým počtem sledovaných jedinců, nicméně s velice konzistentními výsledky. Nejdůležitější studie jsou shrnuty v tab. 1. Relativně malá pozornost byla dosud věnována úloze *FTO* u různě definovaných podskupin. Existují studie, které naznačují, že by se vliv *FTO* mohl lišit mezi pohlavími (v několika studiích nebyl potvrzen vztah *FTO* variant k BMI u žen [23,24]) či by mohl do určité míry záviset na menopauzálním statusu žen [22].

Nedlouho po prvních studiích na bělošských populacích byly publikovány výsledky získané na dalších etnických skupinách. Primárně je nezbytné zmínit, že *FTO* vykazuje významné meziethnické rozdíly jak ve frekvencích alel, tak v míře nalezené vazebné nerovnováhy. Studie s dostatečným počtem jedinců prokázaly vztah *FTO* variant k BMI jak u populací afrických, tak asijských, i když kauzální polymorfizmy spojené s BMI/obezitou jsou v některých případech odlišné. Analýzy Hispánců a obyvatelů Tichomoří nejsou vzhledem k relativně nízkým počtům sledovaných jedinců příliš průkazné [25–32].

Intron 3

GWA analýza izolované populace Lužických Srbů detekovala varianty v oblasti intronu 3 jako další a na intronu 1 nezávislé prediktory hodnot BMI. Kombinace alel C a G u SNPs rs10521308 a rs17818902, spojená s nižším průměrným BMI, se vyskytuje přibližně u 18 % populace. Vztah byl potvrzen u germánské populace, ale překvapivě ne v sousední slovanské populaci [33,34].

Mutace

FTO byl kompletně sekvenován u 1 433 extrémně obézních (753 dospělých a 680 dětí) a u stejného počtu štíhlých (1 221 dospělých a 212 dětí) Evropanů. Přestože byly objeveny mutace deaktivující *FTO*, vyskytovaly se jak u obézních, tak u štíhlých jedinců, a je tedy jasné, že nemají přímou souvislost se vznikem obezity jako takové [35]. Jedna z mutací, inaktivujících *FTO*, byla zmíněna ve spojitosti s autozomálně recesivní determinací úmrtnosti [11].

Potenciální vliv *FTO* na skladbu konzumované stravy, energetický příjem, subjektivní pocity sytosti a preference vysokokalorických potravin

Exprese *FTO* v hypotalamu (který je znám svou úlohou v regulaci chuti k jídlu) naznačuje, že kontrola energetického příjmu by mohla zprostředkovávat vliv rizikových alel *FTO* na hmotnost. Byla provedena celá řada studií sledujících potenciální vliv *FTO* variant na skladbu konzumované stravy či energetický příjem. Výsledky však nejsou konzistentní, což je nepochybně z části způsobeno i odlišnými protokoly studií.

Berentzen et al [36] nezjistili souvislost mezi energetickým výdejem nebo příjmem a *FTO* genotypy (u skupiny 234 mladých obézních mužů a 323 kontrol bělošského původu). Intervenční studie provedené u dětí a zdravých dospělých jedinců [37] či u diabetických pacientů [38] neproká-

zaly souvislost mezi variantami v 1. intronu genu pro *FTO* a poklesem hodnot BMI po fyzické zátěži. Hakanen et al [39] ve své studii nenašli souvislost mezi energetickým příjmem a fyzickou aktivitou u 15letých a podobně nebyla zjištěna souvislost mezi energetickým příjmem a *FTO* variantami u 2 300 prepubertálních dětí [40]. Liu et al [27] nepotvrdili souvislost mezi energetickým příjmem a fyzickou aktivitou u téměř 2 000 dospělých jedinců. Konečně ani studie 756 párů dvojčat nenašla souvislost mezi variantami v *FTO* a energetickým příjmem nebo fyzickou aktivitou [41]. Rovněž tak pokles BMI u 107 nediabetických českých žen s nadváhou neukázal po 10 týdnech kombinované intervence (optimalizovaný energetický příjem a zvýšená fyzická aktivita) významnou souvislost mezi poklesem BMI a variantami v genu pro *FTO* [42].

Naproti tomu alela spojovaná s obezitou souvisela se vzrůstajícím energetickým příjmem (ale ne s hmotností přijaté potravy) u skupiny 97 dětí [43]. U 150 dospělých jedinců, kteří podstoupili intervenční studii se změnou životního stylu [44], i u mnohem početnější skupiny 3 500 dětí [45], byl pozorován významný vliv varianty *FTO* jak na celkový energetický příjem, tak na denní příjem tuku. Některá, ale ne všechna, sledování dětí naznačují, že *FTO* genotyp odpovědný za vznik obezity může souviset s vyšším prahem pocitu sytosti vedoucím ke zvýšenému příjmu potravy [28,40,46].

Přestože v uvedených studiích nebyly analyzovány vždy stejné SNPs, je nepravděpodobné, že by tato skutečnost vysvětlila nalezené rozdíly. Všechny analyzované varianty v asociačních studiích souvisí s BMI podobným způsobem a všechny SNPs na 1. intronu *FTO* jsou v téměř kompletní vazebné rovnováze. Varianty *FTO* se tak pravděpodobně nepodílí na regulaci energetického výdeje/fyzické aktivity, ale mohou hrát roli při kontrole příjmu potravy a preferenci vysokokalorických potravin [43].

Vliv na energetický příjem je pozorovatelný spíše u dětí a adolescentů, ale ne u dospělých jedinců. Protože vztah *FTO* k obezitě je patrný již v dětství [13,14,26,47], je možné, že rozdíly získané v raném věku „pouze“ přetrvávají do dospělosti. Prozatímní studie neukázaly, že by *FTO* alely mohly ovlivnit fyzickou aktivitu jedinců per se. Nicméně existuje studie provedená u dánské populace (skupina 6 000 jedinců) ukazující, že genetická predispozice ke vzniku obezity nebo nadváhy u homozygotních jedinců s rizikovými alelami může být potlačena dostatečnou fyzickou aktivitou [47].

U zdravých žen byla prokázána korelace mezi hladinami *FTO* mRNA v tukové tkáni a rostoucím BMI a nositelky rizikové alely měly sníženou lipolytickou aktivitu, a to nezávisle na BMI [48].

***FTO* a bazální metabolismus (BMR)**

Skotská studie (150 jedinců) nepotvrdila souvislost mezi *FTO* variantami a BMR [50].

V The Quebec Family Study (908 jedinců) byla zjištěna souvislost mezi *FTO* variantami a klidovým metabolismem. Vztah nicméně vymizel po adjustaci k BMI [50]. Podobně se ukázalo, že riziková varianta *FTO* může ovlivnit negativním směrem bazální metabolismus vztahený na kg hmotnosti jedince [51].

Další charakteristiky a patofyziologie analyzované ve spojitosti s genem pro *FTO*

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T)

Primárně byl gen pro *FTO* detekován pomocí GWAs studie zaměřené na analýzu genetických dispozic k DM2T [14]. Cluster SNPs na intronu 1 *FTO* vykazoval významnou souvislost s DM2T, avšak vztah zmizel po adjustaci na BMI. Později se ale objevilo několik studií potvrzujících vztah mezi *FTO* rs9939609 polymorfismem a rizikem vzniku DM2T. Toto riziko bylo vyšší přibližně o 48 % ve francouzské studii MONICA [52], o 50 % u no-

sitelů alely A ve finské studii [53] a přibližně o 25 % ve studii „The Wellcome Trust Case-Control Consortium“ [54]. Souvislost mezi *FTO* a DM2T je tak patrně částečně, ale ne zcela, zprostředkovaná přes BMI.

Bylo zjištěno, že množství mRNA *FTO* a proteinu je v kosterních svalech u pacientů s DM2T výrazně vyšší v porovnání s obézními nediabetiky a s pacienty s DM1T. Studie provedené in vitro podpořily možnost vlivu *FTO* na oxidační metabolismus, lipogenezi a oxidační svalové napětí [55].

Vztah *FTO* k DM2T není omezen pouze na bělošské západoevropské etnikum, ale byl prokázán i v rozsáhlé metaanalýze pákistánské populace (3 919 DM2T pacientů a 4 172 kontrol) [56].

Další metaanalýza na 41 504 jedincích ze Skandinávie potvrdila souvislost *FTO* s DM2T [57]. V jiné studii na japonské populaci (6 781 pacientů a 7 307 kontrol) byla prokázána významná souvislost *FTO* s diabetem po adjustaci k BMI [58]. V další studii (vzorky vybrány ze studie CURES, 1 001 kontrol, 851 diabetiků), provedené na populaci jižní Indie, bylo analyzováno celkem 6 polymorfizmů *FTO* lokalizovaných na 3 intronech, přičemž většina z nich souvisela s DM2T [59].

Doney et al [60] ve své studii 4 897 pacientů zjistili, že větší množství tukové hmoty u nositelů rizikové alely A (rs9939606) nesouvisí pouze s rizikem rozvoje DM2T, ale také s aterogenním lipidovým profilem a rizikem vzniku infarktu myokardu (IM).

***FTO* a kardiovaskulární onemocnění (KVO)**

Další studie poukázaly na možný vztah mezi variantami v intronu 1 *FTO* a KVO.

Laplainen et al zjistili, že polymorfismus rs9969609 *FTO* může přispívat k rozvoji KVO u mužů s abnormálním metabolismem glukózy [61]. Naše studie potvrdila vyšší výskyt rizikového genotypu u pacientů s akutním koronárním syndromem. Vztah byl nezávislý na BMI pacientů a zůstal signifikantní

jak po adjustaci na diabetes, tak po vyloučení diabetiků z analýzy [62]. Americká studie zaměřená na frekvenci výskytu KVO u zdravých žen bělošského původu (21 674 jedinců) zjistila vyšší riziko KVO u žen s rizikovou alelou a současně s nižší pohybovou aktivitou [63].

Nádorová onemocnění

Obezita je známým rizikovým faktorem rozvoje nádorových onemocnění, a proto se přímo nabízí otázka, zda varianty *FTO* spojené s hodnotami BMI ovlivní i výskyt tohoto onemocnění. První publikovaná studie (rs9939609) našla zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění v ledvinách především v mladším věku (do 50 let) a zároveň poněkud překvapivě spojitost mezi přítomností alely zvyšující BMI a nižším rizikem plicních nádorových onemocnění [64].

Dvě nezávislé studie sledovaly potenciální vliv *FTO* na karcinom endometria. První z nich [65] sledovala primárně 417 polských pacientek a 406 kontrol (replikační studie pak 2 347 případů a 3 140 kontrol ze 3 nezávislých studií; ženy evropského a australského původu) a nepotvrdila souvislost mezi polymorfizmy a rizikem vzniku nádorového onemocnění. Další studie (3 601 bělošek s histologicky potvrzeným karcinomem endometria a 5 275 kontrolních zdravých žen) zjistila zvýšené riziko vzniku rakoviny endometria u nositelek genotypu asociovaného s BMI. I když vztah byl nesignifikantní po adjustaci na BMI, výsledek naznačil, že onemocnění může být zprostředkováno genem způsobujícím nadváhu [66].

Lewis et al [67] popsali souvislost mezi *FTO* rs9939609 a rizikem vzniku nádorových onemocnění prostaty. Přítomnost rizikové alely A nepřímou souvisela s celkovým rizikem onemocnění, ale jasně souvisela s vyšším stupněm karcinomu prostaty.

Nock et al [68] ve své studii sledovali celkem 5 nejznámějších SNP *FTO*. U bělošské populace nenalezli sou-

vislost mezi polymorfizmy a rizikem vzniku adenomů, ale u populace afrického původu byla přítomnost jedné nebo dvou kopií variantních alel u SNPs rs17817449 a rs8050136 spojena se zvýšeným rizikem výskytu kolo- rektálního adenomu.

Polycystická ovaria (PCOS)

Cílem několika studií bylo zjistit spojitost mezi variantami v genu pro *FTO* a syndromem PCOS. PCOS se u premenopauzálních žen vyskytuje s prevalencí 5–7 % a velmi často koexistuje s obezitou a DM2T [69,70]. Studie provedená u více než 1 700 britských a 1 000 finských žen ukázala, že varianty *FTO* ovlivňují vznik PCOS prostřednictvím tukové hmoty a obezity analogicky jako u DM2T [71].

V další studii byl popsán vliv *FTO* na rozvoj PCOS prostřednictvím metabolického syndromu a jeho složek, zejména prostřednictvím intolerance glukózy [72].

Varia

Byla popsána i spojitost mezi *FTO* variantou rs17817449 a renálním selháním (studie zahrnující 2 196 pacientů a 9 048 zdravých kontrol, vždy 2 nezávislé skupiny). Nositelé genotypu spojeného s obezitou měli o asi 25 % vyšší riziko selhání ledvin oproti ostatním a vztah byl signifikantní i po adjustaci na BMI [73].

Bassols et al [74] popsali, že *FTO* je vysoce exprimován v placentě a ovlivňuje výši porodní hmotnosti a délku dětí jak prvoroďček, tak víceroďček. Expres placentárního *FTO* se může účastnit kontroly váhového přírůstku plodu nebo rozdělování přírůstku mezi plod a placentu.

Rozsáhlá, dlouhodobá dánská studie prokázala u mužů signifikantní vztah mezi *FTO* a úmrtností. Vyšší úmrtnost nesouvisela s žádným specifickým onemocněním (nejvyšší, nicméně nevýznamná, asociace *FTO* a úmrtnosti byla u neurodegenerativních onemocnění) a vztah nebyl ovlivněn hodnotami BMI. Vliv genu na cel-

kovou úmrtnost byl podobný jako vliv kouření [75].

Švédská studie (rs9939609) na 22 799 jedincích oproti tomu neprokázala souvislost mezi genotypy *FTO* a celkovou úmrtností u žen ani u mužů. *FTO* genotyp může ovlivňovat souvislost mezi fyzickou aktivitou a kardio- vaskulární mortalitou [76].

Na rozsáhlé německé studii KORA byla provedena analýza putativního vztahu *FTO* k nejvyššímu dosaženému vzdělání a ekonomickému statusu [77]. Tyto dvě socioekonomické charakteristiky byly ve sledované populaci nezávislé na variantách *FTO* genu. Protože je německá populace jednou z nejvzdělanějších a ekonomicky nej- lépe zabezpečených populací, analyzovali jsme stejné charakteristiky i na sousední české populaci, kde je především ekonomické zabezpečení obyvatelstva signifikantně nižší. Ani zde jsme nenalezli žádný vztah k dosaženému vzdělání nebo ekonomickému statusu (Hubáček et al, připravováno k publikaci). Je tedy velice pravděpodobné, že gen pro *FTO* neovlivní socioekonomickou situaci jedince a vztah *FTO* k řadě výše zmíněných onemocnění není zprostředkován touto cestou.

S využitím dat ze skupinové studie Tanno-Sobetsu (1 514 Japonců) byla popsána asociace *FTO* varianty rs1121980 s hladinou plazmatického imunoreaktivního inzulinu (IRI) s hodnotami homeostatické inzulinové rezistence (HOMA-IR), a to i po adjustaci k věku, pohlaví a BMI [78].

FTO a riziko vzniku závislosti na tabáku či alkoholu

SNP na intronu 2 *FTO* byl před několika lety detekován i jako rizikový faktor rozvoje závislosti na tabáku [79]. Asociace mezi *FTO* polymorfizmem a kuřáckým statusem byla prokázána u žen, ale ne u mužů. Nebyl nalezen vztah k počtu vykouřených cigaret. Genotyp na intronu 1 predisponující k vyšším hodnotám BMI je spojen i s mírně zvýšeným počtem vykouřených cigaret u kuřáků v době jejich nej-

intenzivnějšího kouření a s počátkem kouření v nižším věku, ale zdá se být protektivní proti vzniku závislosti na alkoholu v polské populaci [80]. V české studii post-MONICA nebyl nalezen vztah mezi kuřáckým statusem či počtem vykouřených cigaret pro varianty v intronech 1, 2 a 3 *FTO* [81].

Závěr

Varianty v genu pro *FTO* jsou prozatím nejsilnějším detekovaným genetickým determinantem hodnot BMI. Přítomnost jedné rizikové alely je spjata s nárůstem tělesné hmotnosti přibližně o 1,5–2,0 kg. Stejně alely souvisí i se zvýšeným rizikem vzniku DM2T, KVO a alespoň některých nádorových onemocněních a s celkově vyšší mortalitou, a to nezávisle na hodnotách BMI. Přesný mechanismus tohoto vlivu je však neznámý.

Poděkování

Autoři jsou podporováni projektem č. 00023001 (IKEM, ČR).

Literatura

1. Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS et al. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol* 2010; 138: 3–8.
2. Hainer V et al. Základy klinické obezitologie. II. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada publishing 2011.
3. Lizicarová D, Hirnerová E, Krahulec B. Obesity – the risk factor of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease? *Vnitř Lék* 2010; 56: 1088–1092.
4. Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls MR et al. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr* 2010; 29: 501–506.
5. Hubacek JA. Eat less and exercise more – is it really enough to knock down the obesity pandemic? *Physiol Res* 2009; 58 (Suppl 1): S1–S6.
6. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483–1487.
7. Hainerová IA. Genetics of obesity. *Vnitř Lék* 2010; 56: 1035–1042.
8. Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J et al. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl 1): S1–S15.
9. Bogardus C. Missing heritability and GWAS utility. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 209–210.
10. Peters T, Ausmeier K, Rüther U. Cloning of Fatso (*FTO*), a novel gene deleted by the Fused toes (*Ft*) mouse mutation. *Mamm Genome* 1999; 10: 983–986.
11. Boissel S, Reish O, Proulx K et al. Loss-of-function mutation in the dioxigenase-encoding

- FTO* gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 106–111.
12. Loos RJ, Bouchard C. *FTO*: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 2008; 9: 246–250.
 13. Dina C, Meyre D, Gallina S et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007; 39: 724–726.
 14. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
 15. Fischer J, Koch L, Emmerling C et al. Inactivation of the *FTO* gene protects from obesity. *Nature* 2009; 458: 894–898.
 16. Church C, Lee S, Bagg EA et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated *FTO* gene. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000599.
 17. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: *FTO* leads the way. *Trends Genet* 2010; 26: 266–274.
 18. Gerken T, Girard CA, Tung YC et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007; 318: 1469–1472.
 19. Jia G, Yang CG, Yang S et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human *FTO*. *FEBS Lett* 2008; 582: 3313–3319.
 20. Wu Q, Saunders RA, Szkudlarek-Mikho M et al. The obesity-associated *FTO* gene is a transcriptional coactivator. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401: 390–395.
 21. Scuteri A, Sanna S, Chen WM et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity related traits. *PLoS Genet* 2007; 3: e115.
 22. Hubacek JA, Pitha J, Adamkova V et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index in males and postmenopausal females but not in premenopausal females. *Czech post-MONICA and 3PMFs studies. Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 387–390.
 23. Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V et al. Major gender difference in association of *FTO* gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368: 476–482.
 24. Song Y, You NC, Hsu YH et al. *FTO* polymorphisms are associated with obesity but not diabetes risk in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2472–2480.
 25. Bollepalli S, Dolan LM, Deka R et al. Association of *FTO* gene variants with adiposity in African-American adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1959–1963.
 26. López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M et al. The association between the *FTO* gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1501–1505.
 27. Liu G, Zhu H, Lagou V et al. *FTO* variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet* 2010; 11: 57.
 28. Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the *FTO* gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts* 2009; 2: 393–399.
 29. Demerath EW, Lutsey PL, Monda KL et al. Interaction of *FTO* and physical activity level on adiposity in African-American and European-American adults: the ARIC Study. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1866–1872.
 30. Liu Y, Liu Z, Song Y et al. Meta-analysis added power to identify variants in *FTO* associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1619–1624.
 31. Cheung CY, Tso AW, Cheung BM et al. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: implications in a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1395–1403.
 32. Adeyemo A, Chen G, Zhou J et al. *FTO* genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans. *Diabetes* 2010; 59: 1549–1554.
 33. Tönjes A, Zeggini E, Kovacs P et al. Association of *FTO* variants with BMI and fat mass in the self-contained population of Sorbs in Germany. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 104–110.
 34. Dlouha D, Adamkova V, Lanska V et al. Lack of association between a new tag SNP in the *FTO* gene and BMI in Czech-Slavonic population. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 1274.
 35. Meyre D, Proulx K, Kawagoe-Takaki H et al. Prevalence of loss-of-function *FTO* mutations in lean and obese individuals. *Diabetes* 2010; 59: 311–318.
 36. Berentzen T, Kring SI, Holst C et al. Lack of association of fatness-related *FTO* gene variants with energy expenditure or physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2904–2908.
 37. Müller TD, Hinney A, Scherag A et al. Fat mass and obesity associated gene (*FTO*): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet* 2008; 9: 85.
 38. Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M et al. Diabetes Prevention Study Group. The common variant in the *FTO* gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 832–836.
 39. Hakanen M, Raitakari OT, Lehtimäki T et al. *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1281–1287.
 40. Johnson L, van Jaarsveld CH, Emmett PM et al. Dietary energy density affects fat mass in early adolescence and is not modified by *FTO* variants. *PLoS One* 2009; 4: e4594.
 41. Hasselbalch AL, Angquist L, Christiansen L et al. A variant in the fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (*MC4R*) do not influence dietary intake. *J Nutr* 2010; 140: 831–834.
 42. Dlouha D, Suchanek P, Lanska V et al. Body mass index change in females after short-time life style intervention is not dependent on the *FTO* polymorphisms. *Physiol Res* 2011; 60: 199–202.
 43. Cecil JE, Tavendale R, Watt P et al. An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008; 359: 2558–2566.
 44. Haupt A, Thamer C, Staiger H et al. Variation in the *FTO* gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 194–197.
 45. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM et al. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 971–978.
 46. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S et al. The *FTO* gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 42–45.
 47. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS et al. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes* 2008; 57: 95–101.
 48. Wåhlén K, Sjölin E, Hoffstedt J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity associated gene (*FTO*) is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res* 2008; 49: 607–611.
 49. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1961–1965.
 50. Do R, Bailey SD, Desbiens K et al. Genetic variants of *FTO* influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes* 2008; 57: 1147–1150.
 51. Hubacek JA, Pikhart H, Peasey A et al. *FTO* variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study. *Physiol Res* 2011; 60: 175–183.
 52. Legry V, Cotel D, Ferrières J et al. Effect of an *FTO* polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism* 2009; 58: 971–975.
 53. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316: 1341–1345.
 54. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR et al. The Wellcome Trust Case-Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared-controls. *Nature* 2007; 447: 661–678.
 55. Bravard A, Lefai E, Meugnier E et al. *FTO* is increased in muscle during type 2 diabetes, and its overexpression in myotubes alters insulin signaling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2011; 60: 258–268.
 56. Rees SD, Islam M, Hydrie MZ et al. An *FTO* variant is associated with Type 2 diabetes in South Asian populations after accounting for body mass index and waist circumference. *Diabet Med* 2011; 28: 673–680.
 57. Hertel JK, Johansson S, Sonestedt E et al. *FTO*, type 2 diabetes and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC and MPP studies. *Diabetes* 2011; 60: 1637–1644.
 58. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T et al. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetologia* 2011; 54: 1350–1359.
 59. Ramya K, Radha V, Ghosh S et al. Genetic variations in the *FTO* gene are associated with type 2 diabetes and obesity in south Indians (CURES-79). *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 33–42.

60. Doney AS, Dannfald J, Kimber CH et al. The *FTO* gene is associated with an atherogenic lipid profile and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a Genetics of Diabetes Audit and Research Study in Tayside Scotland (Go-DARTS) study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 255–259.
61. Lappalainen T, Kolehmainen M, Schwab US et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Association of the *FTO* gene variant (rs9939609) with cardiovascular disease in men with abnormal glucose metabolism – The Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 691–698.
62. Hubacek JA, Stanek V, Gebauerová M et al. A *FTO* variant and risk of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1069–1072.
63. Ahmad T, Chasman DI, Mora S et al. The fat-mass and obesity-associated (*FTO*) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women. *Am Heart J* 2010; 160: 1163–1169.
64. Brennan P, McKay J, Moore L et al. Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the *FTO* genotype. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 971–975.
65. Gaudet MM, Yang HP, Bosquet JG et al. No association between *FTO* or *HHEX* and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2106–2109.
66. Lurie G, Gaudet MM, Spurdle AB et al. Australian National Endometrial Cancer Study Group; Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). The obesity-associated polymorphisms *FTO* rs9939609 and *MC4R* rs17782313 and endometrial cancer risk in non-Hispanic white women. *PLoS One* 2011; 6: e16756.
67. Lewis SJ, Murad A, Chen L, et al. Associations between an obesity related genetic variant (*FTO* rs9939609) and prostate cancer risk. *PLoS One* 2010; 5: e13485.
68. Nock NL, Plummer SJ, Thompson CL et al. *FTO* polymorphisms are associated with adult body mass index (BMI) and colorectal adenomas in African-Americans. *Carcinogenesis* 2011; 32: 748–756.
69. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434–2438.
70. Legro RS. The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 193–202.
71. Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ et al. Association of variants in the fat mass and obesity associated (*FTO*) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2008; 51: 1153–1158.
72. Attaoua R, Ait El, Mkaem S et al. *FTO* gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 230–234.
73. Hubacek JA, Viklicky O, Dlouha D et al. The *FTO* gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case-control studies in a general population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1030–1035.
74. Bassols J, Prats-Puig A, Vázquez-Ruiz M et al. Placental *FTO* expression relates to fetal growth. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1365–1370.
75. Zimmermann E, Kring SI, Berentzen TL et al. Fatness-associated *FTO* gene variant increases mortality independent of fatness – in cohorts of Danish men. *PLoS One* 2009; 4: e4428.
76. Sonestedt E, Gullberg B, Ericson U et al. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in *FTO*. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 1041–1049.
77. Holzapfel C, Grallert H, Huth C et al. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12,462 subjects from MONICA/KORA. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1538–1545.
78. Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M et al. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res* 2010; 33: 214–218.
79. Bierut LJ, Madden PA, Breslau N et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 24–35.
80. Sobczyk-Kopciol A, Broda G, Wojnar M et al. Inverse association of the obesity predisposing *FTO* rs9939609 genotype with alcohol consumption and risk for alcohol dependence. *Addiction* 2011; 106: 739–748.
81. Hubacek JA, Dlouha D, Lanska V et al. Lack of an association between three tagging SNPs within the *FTO* gene and smoking behavior. *Nicotine Tob Res* 2011 [Epub ahead of print].
82. Hunt SC, Stone S, Xin Y et al. Association of the *FTO* gene with BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 902–904.
83. Cornes BK, Lind PA, Medland SE et al. Replication of the association of common rs9939609 variant of *FTO* with increased BMI in an Australian adult twin population but no evidence for gene by environment ($G \times E$) interaction. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 75–79.
84. Mei H, Chen W, Srinivasan SR et al. *FTO* influences on longitudinal BMI over childhood and adulthood and modulation on relationship between birth weight and longitudinal BMI. *Hum Genet* 2010; 128: 589–596.
85. Ruiz JR, Labayan I, Ortega FB et al. HELENA Study Group. Attenuation of the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: the HELENA study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 328–333.
86. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F et al. Associations between a single nucleotide polymorphism of the *FTO* gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a dutch children cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E939–E942.
87. Kivimäki M, Jokela M, Hamer M et al. Examining overweight and obesity as risk factors for common mental disorders using fat mass and obesity-associated (*FTO*) genotype-instrumented analysis: The Whitehall II Study, 1985–2004. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 421–429.
88. Mook-Kanamori DO, Ay L, Hofman A et al. No association of obesity gene *FTO* with body composition at the age of 6 months. The Generation R Study. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 16–20.

Mgr. Dana Dlouhá
www.ikem.cz
e-mail: dadl@ikem.cz

Doručeno do redakce: 28. 7. 2011
Přijato po recenzi: 11. 11. 2011

www.csgh.info